

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

Kuluzovskiy prosp. 43, kv. 144, Moscow 121170 Russia

реакции) и более интенсивную макрофагальную реакцию. Повышенная гидратация геля (до 98 % воды) также усиливает тканевую реакцию, что свидетельствует о принципиальной важности структуры геля для его биомиметичности. Высокая биосовместимость геля «Формакрил» позволяет вводить реципиенту геля в любой большой его объем.

## Материал и методы

1. *Характеристика геля «Формакрил».* Полиакриламидный гидрофильный гель «Формакрил» представляет собой прозрачный, бесцветный, гомогенный материал желеобразной консистенции, состоящий из 5 % полимера и 95 % воды и имеющий следующие характеристики: показатель преломления 1,334-1,338; pH 7-8,5; окисляемость 0,2-1 (в мг кислорода на 1 г). Синтезируемый полиакриламидный материал является полимером с разветвленной структурой, имеющим различные функциональные группы ( $\text{C-NH}_2$ ,  $\text{C-OH}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{N}_2$  и другие), которые оказывают влияние на физико-химические свойства геля: свертываемость, вязкость, окисляемость.

Синтез материала производится в водной среде в присутствии катализатора с последующей отмывкой от мономеров и остатков катализатора. Вся мономерная масса геля после попережного смешивания представляет собой единую гигантскую макромолекулу, являясь высокогидрофильным материалом с большим содержанием воды. Гидрогель не растворим в воде и в тканевой жидкости, так как его молекулярная структура, удерживая определенное количество воды, обеспечивает отсутствие набухания выше определенной нормы. Высокая формоустойчивость геля при имплантации связана со стойкостью к сдвигу, высокой упругостью и вязкостью.

Следует отметить, что уже через 24 часа после имплантации животных образцов геля с низким pH (3,5) в извлеченном геле pH соответствовала тканевой жидкости, что связано с замещением воды имплантата. Такая высокая ионотоничность, так же, как и кислородная проницаемость гидрогеля является весьма важной для длительной имплантации, так как свидетельствует о его включении в тканевый обмен.

Для изучения тканевой реакции были использованы два варианта образцов полиакриламидного гидрогеля с различной полимерной структурой: форма А и форма Б, отличающиеся степенью поперечного сшивания и другими характеристиками. Форма А была получена одностадийным, а форма Б - двухстадийным способом. Структуру материалов косвенно определяли с помощью ИК-спектроскопии на спектрофотометре УР-20 (Карл Цейсс), переводя гель в состояние пленки высушиванием под вакуумом при 30°C в течение 7 суток.

Результаты исследований имплантации (см. выше) показали, что целесообразно применять гидрогель формы Б, получивший затем название «Формакрил».

plantation. Enhanced hydration of the gel (up to 98% of water) also stimulated tissue responsiveness which emphasizes the importance of maintaining the optimal gel structure if the material is to remain biologically inert. Conspicuous biocompatibility of HPG Formacryl allows rather a large amount of the product to be injected to a patient.

## Materials and Methods

### 1. Characteristics of Formacryl gel

Hydrophilic polyacrylamide gel Formacryl is a homogeneous gelatinous material composed of the polymer component and water (5%-95%). It is clear and colorless, has refractive index of 1.334-1.338, pH 7.0-8.5, and oxidizability coefficient 0.2-1.0 (mg O<sub>2</sub>/g). The final product is a cross-linked network of branched acrylamide polymer units with different functional groups ( $\text{C-NH}_2$ ,  $\text{C-OH}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{N}_2$ , etc.) which determine physico-chemical properties of the gel, viz. swelling rate, viscosity, oxidizability, etc.).

The material was synthesized in the aqueous medium in the presence of an acid catalyst. After the termination of the synthesis, the final product was washed up to remove monomers and the residual catalyst. The resultant gel mass obtained by cross-linking is actually one giant macromolecule. This highly hydrophilic material is characterized by the very high water content. Being insoluble in water and tissue fluids, its molecular structure retains a certain amount of water which precludes excessive swelling. The persistent shape of the gel after its implantation is due to resistance to shrinkage, high viscosity and elasticity.

It is worthwhile noting that pH of the gel removed from the animal's body 24 hours after implantation was close to that of the tissue fluid despite its initially low value (3.5), due to the substitution of water in the material. Its high permeability for both ions and oxygen suggests involvement of the hydrogel in tissue metabolism and is an important requisite for the long-term success of implantation.

Tissue responsiveness was assessed using two varieties of polyacrylamide hydrogel (A and B) differing in the amount of cross-linking and other characteristics. Form A was obtained by one-stage synthesis and form B by two-stage one. The structure of the material was indirectly characterized in an IR spectroscopic study of a film prepared by vacuum vaporization of the gel at 30°C for 7 days (an YP-20 spectrophotometer, Carl Zeiss, was used for the purpose).

It was concluded based on the outcome of implantation (see above) that hydrogel B (currently known as Formacryl) is especially suitable for mammaplasty. Following toxicological and immunological testing of the material, the permission for its clinical application was issued by the Committee for New Medical Technologies, Russian Ministry of Health.

### 2. Material and methods of morphological studies

The tissue response was evaluated in experimental and

## ТКАНЕВАЯ РЕАКЦИЯ НА ИМПЛАНТАЦИЮ «ФОРМАКРИЛА»

Этот материал после токсикологического и иммунологического изучения, а также клинического испытания разрешен к использованию в клинической практике решением Комитета по новой медицинской технике МЗ РСФ.

2. *Материал и методы морфологического исследования.* Тканевая реакция на имплантацию геля была изучена в экспериментально-морфологическом и клинико-морфологическом исследованиях. В экспериментальном исследовании исследовались внутримышечно путем инъекции. Исследования проводили на 160 крысах-самках линии Август весом 200 г и 10 собаках. На крысах изучали различные образцы геля формы А и формы Б, разной степени вязкости, с различным pH.

Вводили 1 мл геля. Сроки морфологического исследования на крысах составляли 3, 7, 14, 30, 90 суток. Длительные сроки имплантации (6, 9, 12 месяцев) изучали на собаках, которым вводили по 15 мл геля подкожно.

В клинике морфологическое исследование проводили в трех наблюдениях: через месяц после имплантации - под кожу лицевой области и через 6 и 6,5 месяцев после имплантации - с целью увеличения молочной железы путем наполнения гелем полости фиброзной капсулы после удаления протоков.

Для гистологического и гистохимического исследования тканевые блоки были фиксированы в спирте 96% или нейтральном формалине, замочены в парафин. Срезы окрашивались гематоксилин-эозином, микрофотоснимки по Ван-Гизону, серебрением, толлуидиновым синим на кислые гликозаминогликаны, исследовались PAS-реакцией на гликоген и гликотепеины, реакцией Браше на РНК.

## Результаты изучения тканевой реакции

1. *Экспериментально-морфологическое исследование.* Изучение гидрогеля «Формакрил», полученного двухстадийным способом (форма Б), в эксперименте на крысах дало следующие результаты.

На 3-и сутки после инъекции в пограничной зоне между имплантатом и подкожной клетчаткой отмечалась умеренно выраженная лимфо-макрофагальная инфильтрация (рис. 1). Цитоплазма макрофагов содержала выделенную при PAS-реакции зернистость, что свидетельствует о фагоцитарной активности клеток. Обращает на себя внимание почти полное отсутствие нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов. Это говорит о минимальной воспалительной реакции. Отек ткани также выражен слабо. В этом же узкой зоне отмечается начало пролиферации фибробластов, в некоторых из них видны митозы. Цитоплазма фибробластов богата РНК, что свидетельствует о функциональной активности (синтезе коллагена). Вокруг клет

clinical morphological studies. In experiments, the gel was implanted by means of subcutaneous or intramuscular injections to 160 Augustus male rats weighing 200 g and to 10 dogs. The rats were given either A or B gel of different viscosity and pH (1 ml) and followed up for 3, 7, 14, 30, and 90 days. Delayed effects of implantation were evaluated 6, 9, and 12 months after subcutaneous injection of 15 ml gel to dogs.

The clinico-morphological study was designed to follow up patients during one month after gel implantation through the facial skin and 6 and 6.5 months following implantation for augmentation mammaplasty (by filling the fibrous capsule after removal of the prosthesis).

Tissue specimens for histological and histochemical examination were fixed in 96% alcohol or neutral formalin and embedded in paraffin. The following procedures were used to treat the sections: hematoxylin-eosin staining, Gieson pyrolochin staining, Gomori silver impregnation to reveal fibrous structures, toluidine blue staining for acid glycosaminoglycans, PAS reaction for glycogen and glycoproteins, and Brachet reaction for RNA.

## Results of investigations into tissue responsiveness

### 1. Experimental morphological study

The experimental study of hydrogel Formacryl obtained by two-stage synthesis (form B) and administered to rats yielded the following results.

The boundary zone between the implant and subcutaneous cellular tissue underwent infiltration by lymphocytes and macrophages within 3 days after gel injection (fig. 1). Cytoplasm of macrophages contained PAS-positive gran-



Рис. 1. Тканевая реакция на 3 сутки после имплантации крысам геля «Формакрил». Умеренная лимфо-макрофагальная инфильтрация в жировой клетчатке на границе с имплантатом. Капсула еще не формируется. Окраска гематоксилин-эозином, х 250

Fig. 1. Tissue reaction 3 days after Formacryl implantation to rats. Moderate lympho-macrophage infiltration of adipose cellular tissue close to the implant. The capsule is absent. Hematoxylin-eosin, x250

так при сербировании выявляются отдельные коллагеновые волокна, еще не окисляющиеся по Ван-Гизону. Однако общее количество фибробластов и волокон мало, соединительнотканная капсула еще не формируется. Гель в этот период практически не изменяется. Гель в этот период практически не изменяется. Гель в этот период практически не изменяется.

На 7 сутки макрокопический вид геля уже выявляется тонким, почти прозрачной капсулой. Также, микроскопически определяется начало формирования соединительнотканной капсулы, состоящей из фибриллярных фибробластов и нескольких слоев тонких, зрелых (фуксинфильных по Ван-Гизону) коллагеновых волокон. В пограничном слое между капсулой и гелем формируются непрерывная макрофидиальная выстилка, в которой видны единичные макрофагальные клетки, формирующиеся путем слияния макрофагов.

В местах утолщения в капсуле выявляются участки соединительной структуры, многочисленные крупные тонкостенные вакуоли, в которых либо содержится гелевый субстрат, либо не выявляется вследствие лизиса геля. В этих участках видны немногочисленные фибробласты и полигоны, а также макрофаги и отдельные многоядерные клетки (рис. 2). Местами от капсулы в имплантат отходят небольшие сосочки, состоящие в основном из макрофагов.

Через две недели капсула оформляется уже более четко, но остается очень тонкой и рыхлой. Она состоит из относительно зрелой соединительной ткани: в ней растут содержимое коллагеновых волокон, но уменьшается количество фибробластов, в цитоплазме которых снижается и содержание РНК. Изнутри капсула выстлана почти непрерывным слоем крупных макрофагов. В капсуле, а еще больше - в закапсульной зоне остаются участки сетевидной структуры и лиризматон геля, окруженные макрофагами и гигантскими клетками, которые его резорбируют (рис. 3). В основном, имплантат сохраняет гомогенную структуру, но инфильтрация в его периферические участки происходит (в основном, макрофагов) усиливается.

Через 1-3 месяца капсула остается тонкой. Она состоит из зрелой, но рыхлой соединительной ткани, еще больше уменьшается число фибробластов (рис. 1). Снаружи от капсулы остаются более или менее рыхлые участки сетевидной структуры. Гель имплантата сохраняет гомогенную структуру, но местами в него вростают глыбы соединительной ткани, которые инактивируют его фрагменты. По истечении 3 месяцев происходит брастание незначительно усиливается.

Более поздние сроки (6, 9, 12 мес.) изучены при имплантации геля «Формакрил» собакам. Гель и эти структуры сохраняются, в основном, свою структуру, оставаясь гомогенными. Вокруг основного массива имплантата образуется очень тонкая соединительная капсула толщиной от 20 до 150 мк, в которой видны скопления крупных макрофагов с пенистой поверхностью

ules suggesting active macrophage phagocytosis. A remarkable finding was almost complete absence of neutrophils and enzymophilic leucocytes; therefore, only very weak inflammation, if any, could be suspected. Tissue edema was equally insignificant. Fibroblasts presented in the narrow boundary zone gave evidence of proliferation and mitoses. Their cytoplasm contained large amounts of RNA which was assumed to reflect functional activity of the cells (collagen synthesis). Silver impregnation revealed the presence of immature collagenous fibers around fibroblasts which failed to incorporate pyrolochromin. However, the total number of fibroblasts and fibers was small, and no connective tissue capsule was apparent. The gel exhibited few changes during this early period and contained only marginal macrophages and neutrophils.

A thin and almost transparent capsule was first macroscopically observed to be forming around the gel 7 days after implantation. Simultaneously, microscopic evidence of a very thin connective tissue capsule was obtained. The capsule consisted of spindle fibroblasts and a few layers of mature but thin collagenous fibers stained with pyrolochromin. The interface between the gel and the capsule gave way to a continuous macrophage lining containing isolated multinuclear cells which actually resulted from macrophage confluence.

Thickened capsule portions were found to contain areolar tissue fragments with numerous thin-walled vacuoles filled with the gel or having actually no contents as a result of gel lysis. These portions hosted occasional fibroblasts and fibrils along with macrophages and isolated multinuclear cells (fig. 2). Here and there, the capsule produced small papilliform outgrowths largely built up of macrophages which penetrated the gel.

Two weeks after implantation, the capsule was well-developed even though it remained loose and thin. At this time, it consisted of almost mature connective tissue, contained more collagenous fibers and less fibroblasts whose cytoplasm underwent a simultaneous decrease of RNA content. Also, the capsule had an almost continuous inner lining of large macrophages. Both the capsule and especially the retrocapsular zone still contained fragments of areolar tissue and the gel surrounded by macrophages and giant cells responsible for gel resorption. (fig. 3). On the whole, the implant remained homogeneous even though it experienced enhanced peripheral infiltration, largely by macrophages.

The capsule remained thin even 1-3 months after gel implantation. It consisted of mature but loose connective tissue containing even less fibroblasts than at the previous stages (fig. 4). More or less big fragments of the areolar tissue were still present outside the capsule while the implanted gel remained homogeneous, with only occasional cords of connective tissue growing into it and separating the gel into fragments. This ingrowing process slightly intensified by the end of the third month and immediately after this time.

The subsequent fate of the implant was followed up in



Рис. 2. Тканевая реакция на 7 сутки после имплантации геля «Формакрил» (форма Б). Начало формирования капсулы, видны макрофаги на ее внутренней поверхности. В тонкостенных капсулах вакуоли с гелем или пустые, там же макрофаги и отдельные гигантские клетки. Окраска гематоксилин-эозином, х400

Fig. 2. Tissue reaction 7 days after Formacryl (form B) implantation to rats. The initial stage of capsule formation. There are macrophages on its inner surface and gel-filled or empty vacuoles in the bulk where macrophages and isolated giant cells are also present. Hematoxylin-eosin, x400.



Рис. 4. Тканевая реакция на 30 суток после имплантации геля «Формакрил» (форма Б) собакам. Тонкая рыхлая капсула, выстилка из макрофагов. В ретрокапсулярной зоне отдельные вакуоли. Окраска гематоксилин-эозином, х400

Fig. 4. Tissue reaction 30 days after Formacryl implantation to dogs. The capsule is thin and loose with the inner lining of macrophages. The retrocapsular zone contains isolated vacuoles. Hematoxylin-eosin, x400.



Рис. 3. Тканевая реакция на 14 сутки после имплантации геля «Формакрил» (форма Б) собакам. Капсула остается тонкой, в ретрокапсулярной зоне видны сетевидные участки (вакуоли) геля и cord-like гелевые фрагменты, подвергающиеся резорбции. Окраска гематоксилин-эозином, х400

Fig. 3. Tissue reaction 14 days after Formacryl implantation to dogs. The capsule is thin, the retrocapsular zone contains cord-like gel fragments with numerous vacuoles, macrophages and cord-like gel fragments undergoing resorption. Hematoxylin-eosin, x400.



Рис. 5. Тканевая реакция на 9-й месяц после имплантации геля «Формакрил» (форма Б) собакам. Гель в основном однороден, капсула очень тонкая и зрелая. Между гелем и капсулой соединительнотканная капсула остается очень тонкой. Видны соединительнотканная капсула (вакуоли) геля и cord-like гелевые фрагменты, подвергающиеся резорбции. Окраска гематоксилин-эозином, х400

Fig. 5. Tissue reaction 9 days after Formacryl implantation to dogs. The gel is largely homogeneous and the capsule remains to be very thin. There are numerous connective tissue cords outgrowing into the gel. Hematoxylin-eosin, x400.

dogs. Generally speaking, the homogeneity of the gel was preserved as long as 6, 9, and 12 months after injection of Formacryl. The bulk of the

ины, состоящей из сетчатой внешней ткани. В этой линии пролапсированного геля постепенно происходит ли- нес последнего и резорбция его макрофагами и гига- нтскими клетками. Фибриллизация и просветление ос- ных, как и в эксперименте с крысами, происходит южно из этих фрагментов или внутри от капсулы, обви- для нее. Глубокой инфильтрации клеток в гель у собак также не выявлено, что является причиной одолитель- ной устойчивости.

В группе крыс, где изучались образцы геля, полу- ченного одностадийным способом (форма А), который характеризуется недостаточной поперечной сшивкой, истологическая картина резко менялась.

Через 7 суток после имплантации капсул вокруг геля состояла из незрелой грануляционной ткани, в которой выявлялась воспалительная реакция в виде отека, нейтрофильной лимфоцитарной инфильтрации, выраженной макрофагальной реакции. Проплиерации фибробластов и созревание соединительных тканей были замедлены. К 14 суткам капсула имеет такую же картину, причем грануляционная ткань созревает не- значительно, остаются нейтрофильная воспалительная реакция и многочисленные макрофаги, дезорбирую- щие гель. Через 36 суток весь имплантат представлен частными конгломератами, которые перемежаются с скоплениями крупных пенных макрофагов. Со- единительно-тканная капсула, толстая, состоит из склерозированной ткани, в которой сохраняется хро- ническая воспалительная инфильтрация.

Таким образом, используемый в этих опытах гель формы А, обуславливает выраженный и пролонгиро- ванную воспалительную реакцию, а также сравнитель- но быструю макрофагальную резорбцию геля, что связано с изменением молекулярной структуры геля.

Следует отметить, что для тканевой реакции важны не только степень полимеризации, но и степень гид- ратации геля. В опытах с гелем формы Б, но менее вяз- ким (98 % воды), также отмечена более выраженная инфильтрация геля (причем всего масса, а не толь- ко прикапсулярной зоны) макрофагами и пролиа- сие соединительно-тканной массы. Капсула на 14-30 суток была значительно более толстой и инфильтри- рованной клетками.

2 Клинико-морфологические наблюдения. Как уже- зывалось выше, мы располагаем тремя наблюдения- ми тканевой реакции на гель «Формакрил». В одном случае гелем (90 мл) был использован для дермогенези- кожно-жирового лоскута на лице с целью последую- щей пластики рубцов. Материал (часть лоскута на гра- нице с гелем) через один месяц после инъекции был предоставлен нам доктором М.А. Суланидзе. При- морфологическом изучении тканевая реакция в клет- чатке вокруг имплантата была минимальной. На гра- нице между гелем и тканями формируется очень тон- кая и рыхлая соединительно-тканная капсула, состоя- щая всего из нескольких слоев коллагеновых волокон и фибробластов. Клеточная лимфо-макрофагальная

closed in a very thin connective tissue capsule (20-150 mcm) containing clumps of large macrophages with the foamy surface (fig. 5). These cells appeared to phagocy- lize the gel the traces of which could be seen in their cyto- plasm as residual vacuoles. Now and then, the capsule separated the gel from the thicker retrocapsular zone formed by the areolar tissue. This zone gradually unde- went lysis of the gel and its resorption by macrophages and giant cells. Similar to what was observed in rats, fibril- lation and clearing of the gel occurred only in these frag- ments or inside the capsule. No deep infiltration of the gel could be seen in dogs, as in rats, which is believed to account for its persistence.

Quite a different histological picture was obtained fol- lowing administration of the gel obtained by the one-stage synthesis (form A) to another group of rats, probably be- cause it had a smaller degree of cross-linking compared with form B.

Seven days after implantation, the capsule around the gel consisted of an immature granulation tissue showing signs of inflammation in the form of edema, lymphocytic infiltration, and prominent macrophage reaction. Both fibroblast proliferation and maturation of the connect- ive tissue were significantly retarded. By day 14, the cap- sule was as thick as before, the granulation tissue re- mained immature, neutrophilic inflammation persisted, and numerous macrophages caused gel resorption. On day 36, the implant consisted of cellular conglomerates alternating with aggregated large foamy macrophages. The connective tissue capsule was thick and composed of sclerotic tissue undergoing chronic inflammatory infil- tration.

To summarize, gel A induced strong and persistent in- flammation and was subject to relatively fast resorption by macrophages which resulted in a pronounced change in the gel molecular structure.

It should be emphasized that the degree of hydration of the gel is as important for the tissue responding to its administration as the degree of polymerization. When a less viscous gel B variety containing 98% of water was employed, the infiltration of its entire volume (not only the retrocapsular zone) by macrophages and penetration by connective tissue cords were more prominent than after implantation of the standard material. The capsule be- came much thicker and contained more cells between 14 and 30 days.

## 2 Clinical morphological study

It has been mentioned above that we observed 3 clin- ical cases in which the tissue response to Formacryl ad- ministration was possible to evaluate. In one of them, 90 ml of the gel was injected to achieve dermotension of the cellulosiculous flap for subsequent facial cicatricoplas- ty. The material for the study (a part of the flap which had been in touch with the gel for one month after the implan- tation) was kindly provided by Dr. M.A. Sulaniadze. Its morphological examination revealed only minimal response of the cellular tissue surrounding the implant. A very thin



Рис. 6. Тканевая реакция через месяц после подкожной им- плантации «Формакрила» пациенту. Тонкая капсула на гра- нице между гелем и клеточной инфильтрацией. Клеточная реакция в тканях минимальна.

Fig. 6. Tissue reaction one month after subcutaneous implanta- tion of Formacryl (in patient). There is a thin capsule at the bound- ary between the gel and the cellular tissue and the implant. The cellular reaction in the tissue is minimal.



Рис. 7. Тот же случай. Тонкая фиброзная капсула, но в за- кав- зательной зоне видны отдельные вакуоли, обтурирующиеся по- сле резорбции, а также небуллитные клетки-макрофаги и гига- нтные гигантские клетки.

Fig. 7. The same patient as in fig. 6. The capsule remains thin and loose, but the retrocapsular zone shows vacuoles, oblit- erated after the gel was resorbed, and some large cells, probab- ly macrophages and giant cells, which are typical of mac- rophage-tissue reaction.

and loose connective tissue capsule was formed at the interface between the gel and the tissue. It had only a few layers of collagenous fibers and fibrillated lymphocytic infiltration was insignificant and sometimes vir- tually absent (fig. 6). Some tissue portions outside the capsule showed vacuoles where the gel was present prior to resorption. The appearance of a small number of mac- rophages and giant cells in such tissues was not associ- ated with inflammatory infiltration (fig. 7).

Two patients were treated by the administration of 200 ml Formacryl into the residual skin capsule following the removal of the silicone mammary prosthesis. Aspirates from the prosthesis capsule were taken for morphologi- cal analysis 6 and 6.5 months after the gel administration. The study revealed only weak tissue reaction to the im- plant. The old-fibrous capsule showed moderate evulsion. The implant was surrounded by a thin connective tissue cap- sule having no inner myofibroblastic layer, unlike the cap- sule around the silicone prosthesis. Some parts of the capsule showed small lympho-macrophage infil- trates in the absence of neutrophilic inflammation. The vessels in the capsule are not numerous, and but dys- trophically changed.

The pericapsular space contained connective tissue elements (thin collagenous fibers, fibroblasts, and mac- rophages) that invaded surface layers of the implant (fig. 8). Fibroblasts were bigger and more active than in the capsule and contained more cytoplasmic RNA. Some of them had well-developed foamy cytoplasm suggesting active phagocytosis. These cells and the gel that adjoined the capsule underwent fragmentation and resorption. In some large cords in some large cords in some large cords





Рис. 8. Тканевая реакция через 6,5 месяца после субплатарной имплантации «Формакрила» пациентке для ма-ммопластики. Вокруг имплантата тонкая плотная капсула, окрашенная гематоксилин-эозином, х 300.

Fig. 8. Tissue reaction 6.5 months after Formacryl implantation into the submammary cavity of a female patient for mammoplas-ty. The implant is surrounded by a thin dense capsule giving rise Hematoxylin-eosin, x300.

вблизи капсулы на фрагменты. В одних фрагментах гели сохраняет гомогенность, в других приобретает мелкоячеистую или фибриллярную структуру.

Такое изменение геля наступает только вблизи кле-ток, особенно макрофагов, и предшествует его фаго-цитозу этими клетками. На внутренней поверхности капсулы местами видны скопления пенящихся макро-фагов, фагоцитирующих гели, а также немногочислен-ных гигантских многоядерных клеток. Внутри отдален-ных от капсулы участков геля видны лишь единичные клеточные элементы (макрофаги).

## Обсуждение

Формирование капсулы вокруг любого импланта-та является закономерной, эволюционно выработан-ной реакцией организма, эволюционно выработан-но инородного тела, и проявляется к ограниче-нию соединительной ткани. Такая реакция начинается с асептической (при стерильности материала) воспа-ления (реакции микрососудов, отека, нейтрофильной инфильтрации), затем превалирует макрофагальная реакция, затем последовательно - пролиферация фибробластов, синтез коллагена и гликозаминогли-канов, формирование соединительно-тканной капсу-лы, ее созревание, уплотнение и истончение [1]. Если материал в принципе подвергается биодеградации (лизису, разрушению), то макрофагальная и гиганто-клеточная реакция пролонгируются вплоть до оконча-тельной резорбции. Интенсивность каждого из этих звеньев (схема на рис. 9) определяет выраженность следующего звена и процесса в целом, а также конеч-

ный результат - толщину и клеточно-волнистый состав капсулы.

Не существует в принципе имплантационных мате-риалов с идеальной биосовместимостью, которые сов-сем бы не вызывали вышеописанной реакции, однако степень бионертности или биоактивности существен-но влияет на темпы и выраженность процесса капсу-лообразования. У биологических имплантатов (био-тканей, коллаген и др.) это связано с иммуногенностью и структурной особенностью.

Все вышеизложенное целиком относится к инъекци-онным материалам для корригирующей пластики маг-ных тканей и эндопроtezирования. Подобные матери-алы на основе силиконовых и других гидрофобных ге-лей, паст из диспергированных микрокапсул тейлона в глицерине [2], гидрофильных гелей из биополиме-ров (коллагена, гиалуроната целлюлозы и др.) [3, 4] все-таки входят в арсенал пластических хирургов. Каждый из этих материалов имеет свои достоинства и недос-татки, но использование их ограничено количеством их введения в организм (не более 1-2 гр).

В последние годы обращено внимание на медицин-ское применение гидрофильных гелей на основе син-тетических полимеров. Большинство сообщений пос-вящено использованию плотных водонабухающих гид-рогелей на основе декстрана (дербизан, сефадекс, биогель), поливинилового спирта (гелелин и др.), со-полимеров метилметакрилата и акрилата, и других в качестве сорбентов, дренажей и раневых покрытий.

Имеются сообщения о применении инъекционных форм гидрогеля (фирмы «Интерфал», Киев) на основе попереочислительного полиакриламида. Этот материал использован для корригирующей пластики мягких тка-ней и эндопроtezирования молочных желез [5, 6]. Ав-торы считают этот гидрогель инертным, однако срав-нительное изучение тканевой реакции на имплантацию гидрогелей «Интерфал» и «Формакрил» [7] показало, что первый в ранние сроки вызывает более активную воспалительную реакцию, затем сильнее выражена макрофагальная резорбция и прорастание соедини-тельной тканью, а также изменение структуры геля, что связано с разными способами полимеризации и по-сереочислительного сшивания при производстве этих материалов.

Результаты наших исследований, изложенные в настоящей статье, свидетельствуют о том, что синте-зируемый в фирме «Гель косметик технологий» (Мос-ква) новый полиакриламидный гидрогель «Формакрил» отвечает основным требованиям пластической хирур-гии. Он обладает высокой формоустойчивостью, вяз-костью и упругостью (эластичностью), не подвергает-ся усадке, не растворяется и не набухает в тканевой жидкости, устойчив к воздействию ферментов. При длительной имплантации он не меняет своих свойств, не вызывает кальциноза, дистрофии или некроза в ок-ружающих тканях, а также иммунных реакций, не миг-

ра, в региональные лимфоузлы и в кровяное русло, не вызывает клеточного атимизма.

Гистологическое и гистохимическое исследование в длительной динамике на животных (крысах, собаках), а также на клиническом материале свидетельствуют о высокой степени биосовместимости гидрогеля. В ранние сроки воспалительная реакция была минимальной, фибропластическая реакция замедленной и слабой, капсула формировалась поздно и постоянно оставалась очень тонкой. Гель не снижал функциональной активности клеток и не приводил к их дистрофии, что свидетельствует об отсутствии миграции из него в ткань токсических веществ (мономеров).

Следует отметить, что высокая биосовместимость не означает полной бионертности геля. Макрофагальная реакция, вызванная имплантатом, хотя и выражена слабо, была пролонгированной. Макрофаги очень медленно резорбируют гель в краевых участках (близи капсулы), где обнаруживаются их небольшие скопления. Очень важен способ резорбции. По-видимому, фагоцитоз неизмененного геля невозможен. Так как он представляет собой цельный полимер (поперечносвязанный), а некоторые формы хитина (АДФ), которые продуцируют макрофаги, при разрушении цепей образуются линейный полимер и низкомолекулярные продукты, фагоцитируемые макрофагами. Нейтрофильные лейкоциты также продуцируют АДФ, но они скапливаются в большом количестве только при инфицировании или микробной, вот почему принципиально важна полная стерильность геля и операционного поля.

Характерно, что глубокой инвазии в гель макро- и микробов мы не наблюдали, с чем связано не его длительная уязвимость в тканях. По-видимому, структура геля с его замкнутыми цепями препятствует клеточной инвазии, но в периферических слоях макрофаги постепенно проделывают «каналы», по которым движутся и фибробласты, так формируются соединительнотканые тяжи, которые в прикапсульных слоях делят гель на фрагменты, в которых структура его разрушается АДФ (мы наблюдали там просветление, мелкоячеистую вакуолизацию и фибриллизацию геля), а затем фагоцитируются клетками. Пустые ячейки после лизиса геля еще долго остаются в закапсульной зоне.

Следует отметить, что тканевая реакция принципиально зависит от степени полимеризации геля. В наших опытах менее сшитые образцы геля давали значительно более выраженную воспалительную реакцию, более интенсивную макрофагальную резорбцию и прорастание собственной тканью организма. Это связано с более быстрым и массовым разрушением межмолекулярных связей геля АДФ макрофагов и нейтрофилов, в этом случае глубоко проникающих в гель. Структура его, видимо, разрушалась, тканевая реакция при этом усиливалась. Повышенная гидратация геля (с 95 до 98 % воды в нем) также усиливает тканевую реакцию и резорбцию, что свидетельствует о важности структуры геля для его бионертности. Возмож-

after its implantation. It does not cause calcinosis, dystrophic or necrotic lesions in the surrounding tissues, nor does it induce undesirable immune reactions, migrate to regional lymphatic nodes and circulatory system or cause atypical cell growth.

Results of long-term dynamic histological and histochemical studies on rats and dogs as well as clinical findings suggest a high degree of biocompatibility of Formacryl. It provoked only minimal inflammatory reaction in the early post-implantation period, along with weak and delayed fibroblastic response, and gave rise to a capsule which was formed rather late and remained very thin. The hydrogel neither interfered with the functional activity of cells nor caused cellular dystrophy. Thus, it did not release any toxic substances (monomers) into the surrounding tissues.

It should be emphasized that conspicuous biocompatibility of Formacryl does not mean that it is an absolutely inert material. Although the gel elicited only weak response of macrophages, it persisted for rather a long period. Moreover, macrophages caused slow marginal gel resorption in the immediate vicinity of the capsule where small aggregates of these cells occurred. The mode of resorption is of primary importance. Phagocytosis of the intact gel appears impossible because the implant is in fact a polymeric block with strong cross-links between the chains. However, certain links may happen to be susceptible to active oxygen radicals (AOR) released by macrophages. AOR break some chains and give rise to a linear polymer and low molecular-weight products phagocytized by macrophages. Neutrophils also produce AOR, but large congregations of these cells occur only in infected gels or tissues. This accounts for the importance of sterility of both the gel and the surgery field.

It is noticeable that we did not observe macro and microphages penetrating deep into the gel which explains persistence of the implanted material. Closed chains in the gel structure appear to withstand cell invasion, but its peripheral portions are slowly penetrated by macrophages which make «tunnels» used by migrating fibroblasts. In this way connective tissue cords are formed which separate pericapsular gel layers into fragments which are further destroyed by AOR. This results in enhanced transparency of the gel, its vacuolization and «fibrillization». In the end, the gel is phagocytized by the cells, and tissue voids remaining after lysis can long be seen in the retrocapsular zone.

It is worthwhile noting that the tissue response depends on the degree of polymerization. In our experiments, gels with the smallest amount of cross-linking induced most prominent inflammatory reaction, intensive resorption, and invasion by the surrounding tissue elements, due to the fast and extensive breakage of intermolecular bonds by AOR of macrophages and neutrophils, which in this case penetrated deep into the gel. The gel lost its structural integrity while tissue responsiveness increased. Enhanced hydration (from 95 to 98% water content) had similar effect on tissue responsiveness and resorption giving

но, что различия в структуре объясняют разные результаты при имплантации гидрогеля «Формакрил» и «Интерфал».

Анализ особенностей поведения гидрогеля в организме и условий для тканевой реакции может быть использован для дальнейшей оптимизации его структуры, а также для модификации в разных направлениях для создания форм, предназначенных для разных целей. В частности, в том числе и в условиях инфекции. В настоящее время «Формакрил» может быть эффективно использован для корригирующей контурной пластики мягких тканей лица, конечностей и других частей тела, а также в качестве экспандера для дермотензии, тампонирования полостей и т.д. Для маммопластики инъекционный метод введения геля должен использоваться только при заранее сформированной капсуле (во избежание его попадания в протоки железы) или для заполнения протеза с силиконовой оболочкой [8].

## Выводы

1. Полиакриламидный гидрогель «Формакрил» является эффективным средством для инъекционной контурной пластики мягких тканей, заполнения протезов молочной железы и других целей, так как он при имплантации не разрушается, обладает длительной формойоустойчивостью, взаимодействием с окружающей тканью.
2. Тканевая реакция на имплантацию «Формакрила» минимальна: воспалительная реакция слабая, капсула в поздние сроки остается тонкой, выражения геля макрофагами и прорастание его соединительнотканью происходят очень медленно и длительно в прикапсульном слое. Активность тканевой реакции определяется молекулярной структурой геля.
3. Высокая биосовместимость геля «Формакрил» позволяет вводить реципиенту относительно большой его объем.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шехтер А.Б., Серов В.В. Воспаление и регенерация. В кн.: Воспаление, ред. В.В. Серов, В.С. Пауков. 1995. - С. 200-218.
2. Lewy R.B. Teflon injection of the vocal cord: complication errors and precautions. Ann. Otolaryng. - 1983. - V. 92. - P. 473-475.
3. Ford C., Martin D.M., Warner T.F. Injectable collagen in laryngeal rehabilitation. Laryngoscope. - 1984. - V. 94. - P. 513-518.
4. Гурьянов А.С., Соловьев М.М., Хасанов Р.А. Гамма-стерилизованный инъекционный аллогенный коллаген. В кн.: Современные подходы к разработке переносных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов. - Москва, 1995. - С. 273-274.
5. Земсков В.С., Кебуладзе И.И., Павлык Б.И., Колмакская Л.Б. Контурная пластика конечностей с применением гидрофильного полиакриламидного геля. В кн.: Современные подходы к разработке переносных

ных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов. - Москва, 1995. - С. 198-199.

6. Кебуладзе И.И., Земсков В.С., Павлык Б.И., Колмакская Л.Б. Маммопластика с применением гидрофильного полиакриламидного геля. В кн.: Современные подходы к разработке переносных средств шовных материалов и полимерных имплантатов. - Москва, 1995. - С. 206-208.

7. Шехтер А.Б., Лопатин В.В., Чучия С.Л., Матнашвили Г.Г. Тканевая реакция при имплантации полиакриламидного гидрогеля. В кн.: Реконструктивно-восстановительная хирургия молочной железы. Москва, 1996. - С. 121-122.

8. Лукомский Г.И., Шехтер А.Б., Эль-Санд А.Х., Лопатин В.В. Капсулярные фиброзы и их лечение после маммопластики силиконовыми эндопротезами // Анн. пласт. реконстр. и эстет. хирургии. - Москва, 1997. - № 1. - С. 75-87.

## Conclusion

1. Polyacrylamide hydrogel Formacryl is an effective injectable material for contour plastics of soft tissues, filling mammary prostheses, and other medical problems due to its viscosity and elasticity and the ability to retain the initial shape in the absence of swelling or dissolution.
2. The tissue response to Formacryl includes minimal inflammation and weak fibroblastic reaction soon after the implantation. The capsule remains thin in the late post-injection period. Gel resorption by macrophages and its invasion by connective tissue are slow and confined to the pericapsular layer. Tissue responsiveness depends on the molecular structure of the gel.
3. Formacryl being a highly biocompatible material, relatively high amounts of the gel may be safely administered in a recipient.

## REFERENCES

1. Шехтер А.Б., Серов В.В. Воспаление и регенерация. В кн.: Воспаление, ред. В.В. Серов, В.С. Пауков. 1995. - С. 200-218.
2. Lewy R.B. Teflon injection of the vocal cord: complication errors and precautions. Ann. Otolaryng. - 1983. - V. 92. - P. 473-475.
3. Ford C., Martin D.M., Warner T.F. Injectable collagen in laryngeal rehabilitation. Laryngoscope. - 1984. - V. 94. - P. 513-518.
4. Гурьянов А.С., Соловьев М.М., Хасанов Р.А. Гамма-стерилизованный инъекционный аллогенный коллаген. В кн.: Современные подходы к разработке переносных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов. - Москва, 1995. - С. 273-274.
5. Земсков В.С., Кебуладзе И.И., Павлык Б.И., Колмакская Л.Б. Контурная пластика конечностей с применением гидрофильного полиакриламидного геля. В кн.: Современные подходы к разработке переносных